

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЕЙ



© Е.Л. Зайцева*, А.Ю. Токмакова, В.М. Жилыев, Н.М. Малышева, Н.И. Сазонова, Г.Р. Галстян, А.В. Воронцов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП, стопа Шарко) – прогрессирующее деструктивное воспалительное заболевание костно-суставного аппарата стопы, несвоевременное и неадекватное лечение которого может привести к формированию грубых деформаций, которые нарушают опороспособность. Чаще ДНОАП развивается односторонне, билатеральное поражение встречается относительно редко. Не всегда удается проследить связь дебюта ДНОАП с травмой и хронической гипергликемией. Имеются данные, демонстрирующие роль отдельных провоспалительных факторов в патогенезе ДНОАП, однако исследований, объединяющих изучение различных метаболических маркеров формирования стопы Шарко, на данный момент крайне мало.

ЦЕЛЬ. Оценить гормональные и метаболические маркеры формирования и резорбции костной ткани у пациентов с ДНОАП и сахарным диабетом (СД) без данного осложнения.

МЕТОДЫ. В наблюдательное одноцентровое одномоментное контролируемое исследование были включены 70 пациентов с СД 2 типа (СД2) (34 мужчины и 36 женщин), которые сформировали 2 группы: 1-я группа включала пациентов с ДНОАП, 2-ю группу составили пациенты с СД2 без поражения скелета стопы. У всех пациентов было проведено исследование паратгормона (ПТГ), 1,25-ОН витамина D и 25-ОН витамина D, маркеров костной резорбции: склеростина, проматриксной металлопротеиназы-1 (pro-MMP-1), остеокальцина и C-концевого телопептида коллагена I типа (beta-crosslaps), а также маркеров костеобразования: C-концевого пропептида проколлагена 1 типа (PICP) и коллагена 1 типа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате исследования подтверждено наличие дефицита витамина D у всех пациентов с СД2, включенных в исследование, выявлено отсутствие статистически значимых различий между группами в значениях склеростина, pro-MMP-1, 25-ОН витамина D, коллагена I типа, а также остеокальцина ($p > 0,05$). Однако обнаружено значимое различие в показателях 1,25-ОН витамина D у обследованных основной и контрольной групп: у лиц с ДНОАП уровень данного метаболита витамина D был ниже, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Также значимо выше оказались и уровни Beta-crosslaps и PICP ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Согласно полученным данным, у пациентов с ДНОАП определялось снижение синтеза 1,25-дигидроксивитамина D, а также выявлялось нарушение синтеза и разрушения коллагена (на основании значимых различий значений beta-crosslaps и PICP) по сравнению с больными СД2 без костно-суставных нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; стопа Шарко; ДНОАП; остеоартропатия; маркеры; костный метаболизм; ремоделирование

A PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH CHARCOT FOOT

© Ekaterina L. Zaitseva*, Alla Y. Tokmakova, Viktor M. Zhilyaev, Nataliya M. Malysheva, Nataliya I. Sazonova, Gagik R. Galstyan, Alexandr V. Vorontsov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetic neuroosteoarthropathy (DNOAP, Charcot's foot) - is a progressive destructive inflammatory disease of the osteoarticular apparatus of the foot, untimely and inadequate treatment of which can lead to the formation of gross deformities. More often, DNOAP is unilateral, bilateral lesion is relatively rare. It is not always possible to trace the relationship between the debut of DNOAP with trauma and chronic hyperglycemia. There is data demonstrating the role of individual pro-inflammatory factors in the pathogenesis of DNOAP, however, studies combining the evaluation of various metabolic markers of Charcot's foot formation are currently extremely poor.

AIM: To evaluate the hormonal and metabolic markers of bone formation and resorption in patients with DNOAP and without this diabetic complication.

METHODS: A prospective, controlled trial included 70 patients with type 2 diabetes mellitus (37 men and 43 women) who formed 2 groups: group 1 included patients with DNOAP, group 2 was formed by patients with diabetes without foot skeleton damage. All patients underwent a study of 1,25-OH-vitamin D, sclerostin, pro-MMP-1, C-terminal propeptide type 1 collagen (PICP), type 1 collagen, osteocalcin, PTH, 25-OH-vitamin D, beta-cross-slaps.



RESULTS: The results of the studies confirmed the presence of vitamin D deficiency in all patients with diabetes mellitus included in the study, revealed the absence of statistically significant differences between the groups in the values of sclerostin, pro-MMP-1; 25-OH-vitamin D, type I collagen, and osteocalcin ($p > 0.05$). However, significant differences were found in the 1,25-OH vitamin D levels: patients with DNOAP presented the lower rates of 1,25-OH-vitamin D in comparison to control group ($p < 0.05$). Beta-cross and PICP levels were significantly higher in DNOAP patients as well ($p < 0.05$). Those findings show the more severe collagen degradation in patients with DNOAP and can be the genetically predisposed cause of DNOAP development. Though further studies are needed.

CONCLUSION: In patients with DNOAP a decrease in 1,25-OH-vitamin D levels was found, as well as the alteration of the synthesis and destruction of collagen (beta-cross-slaps and PICP) compared to patients with diabetes mellitus without osteoarticular disorders.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; Charcot's foot; DNOAP; osteoarthropathy; markers; bone metabolism; remodeling*

Одним из серьезных поздних осложнений сахарного диабета (СД) является синдром диабетической стопы (СДС), который провоцирует стремительное снижение качества жизни пациента, требует значительных финансовых затрат как самого больного, так и всей системы здравоохранения на его лечение [1].

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП) является одной из форм СДС, которая формируется на фоне неврологического дефицита, вызванного диабетической нейропатией, и выражается в деструкции костей, суставов и поражении хрящевой ткани стопы в результате неинфекционного воспаления. Итогом этого может стать остеолитиз, снижение костной плотности, деформация стопы и переломы. В литературе частота встречаемости ДНОАП варьирует от 0,08% до 18% среди всех пациентов с СД [2].

Известно, что ДНОАП, как и другие микро- и макрососудистые осложнения, существенно снижают качество жизни пациентов и повышают смертность [3].

При неадекватном лечении ДНОАП приводит к формированию грубых деформаций стопы, в результате чего теряется опорная способность конечности. Также пролабирующие кости могут приводить к формированию язвенных дефектов, что существенно повышает риск ампутаций конечности. Основными причинами формирования ДНОАП в настоящий момент признаны диабетическая полинейропатия (автономная и сенсомоторная), травма, оперативное вмешательство на стопе, нарушение фосфорно-кальциевого обмена.

Чаще всего ДНОАП. Связь с предшествующей травмой и выраженной длительной гипергликемией не всегда четко прослеживается.

Имеются работы, демонстрирующие роль различных провоспалительных факторов в формировании ДНОАП, однако исследований, комплексно оценивающих роль молекулярных, гормональных и метаболических нарушений в этом процессе, на данный момент не опубликовано.

По данным литературы, при различных типах диабета отмечаются некоторые особенности в костном ремоделировании. У пациентов с СД 1 типа (СД1) определяется низкая минеральная плотность кости и в 6–7 раз более высокий риск переломов, чем у лиц с нормальным углеводным обменом. У больных СД 2 типа (СД2) фиксируется нормальная или высокая минеральная плотность кости, и риск переломов в три раза выше, чем в группе контроля [4]. Несмотря на общность хронической гипергликемии, СД1 и СД2 имеют различные патофизиологические особенности, которые могут по-разному влиять на мета-

болизм кости. В обоих случаях основные механизмы сниженной прочности кости не совсем понятны [5].

По данным гистологических исследований биоптатов костей стоп пациентов с ДНОАП выявлены значительное повышение числа активности остеокластов, а также их высокая чувствительность к провоспалительным цитокинам, таким как интерлейкин-1 и интерлейкин-6, а также фактор некроза опухоли-альфа [6].

В настоящее время в качестве маркеров ДНОАП принято рассматривать остеопротегерин (OPG) и лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), являющиеся членами семейств лигандов и рецепторов фактора некроза опухоли (TNF). Путь RANKL/OPG ассоциируют с увеличением числа заболеваний, поражающих кости, а в нескольких обзорных статьях высказана гипотеза о возможной его роли в артропатии Шарко [7, 8].

Таким образом, представляет интерес оценка маркеров костного метаболизма (как образования, так и резорбции кости) у пациентов с ДНОАП и без данного осложнения СД с целью более глубокого понимания патофизиологических механизмов развития данной формы СДС.

Остеокальцин – поздний маркер активности остеообластов. Ген остеокальцина регулируется на уровне транскрипции с помощью 1,25-дигидроксивитамина D, а также витамина K, что приводит к повышению чувствительности клеток кости к кальцию и гидроксипатиту [9].

Коллаген 1 типа, вырабатываемый остеообластами, выделяется в виде молекулы предшественника проколлагена в экстрацеллюлярный матрикс, где происходит его расщепление на C(карбокси)-терминальный пропептид и N(амино)-терминальный пропептид (PICP и PINP) проколлагена 1 типа с их последующим высвобождением в кровеносное русло.

Данные маркеры относятся к показателям костеобразования. Количественный анализ PICP позволяет оценить количество вновь синтезированного коллагена 1 типа [10].

Beta-crosslaps – показатель, отражающий выраженность костной резорбции и являющийся маркером разрушения коллагена 1 типа [11].

Склеростин – молекула, замедляющая формирование кости, способствующая апоптозу остеообластов. Согласно данным литературы, у пациентов с СД2 отмечается повышение склеростина, что предлагается к использованию в качестве предиктора переломов шейки бедра у женщин в постменопаузе [12, 13].

Еще одним маркером деградации коллагена является фермент матриксная металлопротеиназа-1, разрушающий данную молекулу.

В некоторых проспективных исследованиях было показано, что у пациентов с неконсолидирующимися переломами определялись значительно более высокие концентрации проматриксной металлопротеиназы-1 (pro-MMP-1) и матриксной металлопротеиназы-8 (MMP-8) в сыворотке крови по сравнению с группой больных с нормальной консолидацией переломов [14]. Учитывая рост заболеваемости СД и, как следствие, ДНОАП, поиск новых маркеров костного метаболизма у пациентов данной категории крайне актуален и позволит более глубокого проанализировать патофизиологические механизмы формирования ДНОАП и впоследствии снизить риск развития данного осложнения СД и последующих ампутаций.

ЦЕЛЬ

Оценить гормональные и метаболические маркеры формирования и резорбции костной ткани у пациентов с ДНОАП и СД без данного осложнения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена в дизайне наблюдательного одноцентрового одномоментного контролируемого исследования.

Критерии соответствия

Критерии включения:

1. СД2 на инсулинотерапии;
2. возраст до 65 лет;
3. длительность СД2 менее 30 лет;
4. наличие ДНОАП (подострая или хроническая стадия);
5. отсутствие остеопороза (Т-критерий ниже -2,5).

Критерии не включения:

1. СД1;
2. СД2 не на инсулинотерапии;
3. наличие гиперпаратиреоза;
4. наличие остеопороза (Т-критерий выше -2,5);
5. диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек 4–5 стадии;
6. наличие острой стадии ДНОАП (на основании данных анамнеза, клинической картины и результатов рентгенографии и МРТ);
7. наличие СДС, травм, операций на стопе в анамнезе;
8. гиперкальциемия;
9. гиперпаратиреоз (первичный, вторичный);
10. терапия препаратами, влияющими на костную массу (анаболические стероиды, бисфосфонаты, а также деносумаб и терипаратид).

Условия проведения

Исследование проведено в многопрофильном специализированном эндокринологическом стационаре (отделение диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России).

Исследование биообразцов крови выполнено врачом-лаборантом клинико-диагностической лаборатории того же учреждения.

Рентгенологическое, МР-исследование и изучение минеральной плотности костей выполнены в отделении лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с февраля 2018 г. по июнь 2019 г. и включало набор пациентов, формирование групп исследования с последующим выполнением лабораторных исследований крови.

Описание медицинского вмешательства

У пациентов выполнялся забор крови натощак в пробирки типа Vacutainer SST II Advance и K2E (EDTA) с последующим центрифугированием и получением сыворотки и плазмы.

Всем пациентам выполнялась оценка периферической чувствительности. Вибрационную чувствительность измеряли градуированным камертоном (Kircher&Wilhelm, Германия) в стандартных точках (медиальная лодыжка и основание I пальца). Тактильную чувствительность определяли с помощью 10-граммового монофиламента (North Coast Medical, Inc., США) в стандартных точках. Температурную чувствительность оценивали с помощью стандартного цилиндра Тип-терм (Neue Medizintechnik GmbH, Германия).

Обследуемым была выполнена стандартная рентгеновская остеоденситометрия (Lunar GE iDEXA, Prodigy (США)) с измерением минеральной плотности костной ткани, Т- и Z-критериев в поясничных позвонках и проксимальном отделе бедра.

В случае сложности определения стадии ДНОАП на основании клинической и рентгенологической картины проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ-исследование выполнялось на томографе GE Optima MR450w 1.5T (США) с использованием специализированной 8-канальной катушки GEM для исследований суставов голени и стопы. Определение стадии ДНОАП проводилось согласно имеющейся классификации Chantelau, Grutzner, а также критериям диагностики, представленным в текущих алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД [15].

Кровоток по тыльным артериям стопы, передним и задним большеберцовым артериям, а также состояние венозного оттока оценивалось по результатам дуплексного сканирования на аппарате Voluson 730 (General Electric, США) на базе отделения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Основной исход исследования

Были исследованы особенности костного метаболизма у пациентов с ДНОАП на основании лабораторного определения таких показателей, как 1,25-ОН витамин D, склеростин, pro-MMP-1, PICP, коллаген 1 типа.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительно были оценены маркеры костной резорбции, исследуемые в рутинной клинической практике, – остеокальцин, паратгормон, кальций общий и кальций ионизированный, С-концевой телопептид, 25-ОН витамин D, определение минеральной плотности костной ткани посредством рентгеновской денситометрии и МРТ стопы. С целью оценки состояния артериального кровотока всем больным проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) артерий нижних конечностей.

Анализ в подгруппах

Согласно дизайну исследования, были сформированы 2 группы. Первую группу составили пациенты с СД2 и наличием ДНОАП (подострой или хронической стадии).

Вторую группу – сравнения – формировали пациенты с СД2 без ДНОАП и СДС в анамнезе.

В группу не были включены больные с острой стадией стопы Шарко, так как целью исследования было определение возможных предикторов развития ДНОАП. Согласно проведенным ранее исследованиям, наиболее выраженное повышение маркеров костной резорбции обнаруживается в острую стадию осложнения, что может привести к получению недостоверных или неоднозначных данных.

Группы формировали пациенты с СД2 (ввиду особенностей костного метаболизма и повышенной активности остеокластов у пациентов с СД1 [7]).

Методы регистрации исходов

Все лабораторные исследования образцов сыворотки крови проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Рутинные определения маркеров костной резорбции проводились по стандартным методикам.

Исследование 1,25-дигидроксивитамина D, pro-MMP-1 проведено методом радиоиммунного анализа, уровни склеростина определялись с помощью методики Sandwich ELISA; PICP и коллаген I типа исследованы с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России постановил одобрить

возможность проведения данной научно-исследовательской работы, выписка из протокола № 2 от 31.01.2018 г. Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Для анализа результатов исследования использовалась программа Statistica 7.0 (TIBCO Software Inc., США). Описание количественных данных представлено в виде медианы (Me) и квартилей (25 и 75 процентиля, Q25–75). Для описания качественных данных рассчитывали абсолютные (n) и относительные значения (%). Для анализа вида распределений применялись критерии Шапиро–Уилка. Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Объекты (участники) исследования**

В исследование были включены 70 пациентов. Первую группу составляли лица с СД и ДНОАП – 27 человек, 2-я группа (контрольная) была сформирована из пациентов с СД2 без ДНОАП – 43 человека.

Исследуемые группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам, длительности диабета и его контролю.

В табл. 1 представлена клинико-лабораторная характеристика обследованных больных.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов (n=70)

Показатель	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=43)
Возраст, лет	54 [47; 61]	61 [54; 64]
Пол, м/ж	16/11	18/25
Длительность течения СД2, лет	18 [11; 27]	15 [7; 27]
Дистальная диабетическая полинейропатия (n):		
Нет	0	18
Есть	27	25
Диабетическая ретинопатия (n):		
Отсутствует	3	9
Непролиферативная	11	13
Препролиферативная	5	14
Пропролиферативная	8	7
Диабетическая нефропатия, ХБП, стадия (n):		
С1	8	10
С2	7	13
С3а	9	11
С3б	3	9
HbA _{1c} , %	9,1 [7,4; 10,1]	8,8 [7,4; 10,7]
хс-ЛПНП, моль/л	2,7 [2,15; 3,56]	3,2 [1,1; 6]
Гемоглобин, г/л	131 [121; 142]	137 [84; 186]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,2 [5,9; 8,3]	7,4 [4,7; 11,7]
Белок общ. сыворотки, г/л	73 [71; 77]	73 [54; 84]
СОЭ, мм/ч	33,5 [14; 46]	22,7 [2; 88]
рСКФ (ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	67,5 [41; 91]	75,0 [62,0; 86,0]
Кальций общий, ммоль/л	2,31 [2,24; 2,38]	2,39 [2,3; 2,45]
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,10 [1,07; 1,14]	1,09 [0,92; 1,17]

Примечания: группы были сопоставимы по перечисленным характеристикам ($p > 0,05$). СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; хс-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таблица 2. Результаты лабораторного исследования маркеров костного метаболизма в исследуемых группах. (результаты представлены в виде Me [Q1; Q3])

Показатель	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=43)	p-value	Референсный интервал
1,25-ОН дигидроксивитамин D, нг/мл	0,015 [0,010; 0,020]	0,018 [0,014; 0,024]	0,049	0,016-0,081
Склеростин, пмоль/л	53,0 [37,2; 64,7]	46,2 [34,5; 61,9]	0,42	0–240
Pro-MMP-1, нг/мл	6,0 [4,0; 9,75]	5,57 [3,66; 8,27]	0,50	0,912–9,34
Beta- crosslaps, нг/мл	0,37 [0,27; 0,54]	0,26 [0,21; 0,32]	0,001	0,01–0,69
25-ОН витамин D, нг/мл	12,4 [8,2; 23,7]	12,1 [7,7; 18,0]	0,50	>30
Паратгормон, пг/мл	36,8 [26,4; 42,7]	32,2 [26,2; 45,3]	0,87	15–65
Остеокальцин, нг/мл	17,1 [12,9; 20,0]	14,4 [10,5; 21,4]	0,15	11–43
РІСР (С-терминальный пропептид проколлагена 1 типа), нг/мл	83,8 [65,6; 101,7]	54,4 [48,6; 79,8]	0,007	-
Коллаген I типа, пг/мл	57,8 [47,4; 75,5]	58,9 [51,2; 74,5]	0,7	-

Основные результаты исследования

Отсутствие изменения значений ПТГ и кальция подтверждало отсутствие гиперпаратиреоза и других нарушений кальциево-фосфорного обмена у исследуемых больных.

В ходе исследования значимых различий в значениях склеростина, pro-MMP-1, 25-ОН витамина D, коллагена I типа, а также остеокальцина получено не было.

Однако обращает на себя внимание значимое различие в показателях 1,25-ОН витамина D: у лиц с ДНОАП уровень данного метаболита витамина D был ниже, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$), маркеры Beta-crosslaps и P1CP были статистически значимо выше, чем в группе сравнения.

Основные результаты представлены в табл. 2 и на рисунках 1, 2 и 3.

Дополнительные результаты исследования

В ходе исследования у большинства пациентов обеих групп был зафиксирован выраженный дефицит 25-ОН витамина D, что потребовало назначения препаратов витамина D в рекомендованных дозах.

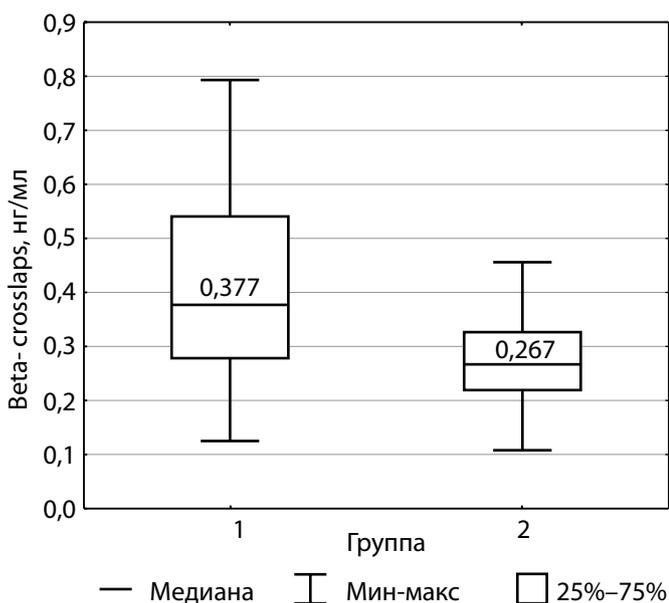


Рис. 2. Результаты исследования Beta-crosslaps в исследуемых группах.

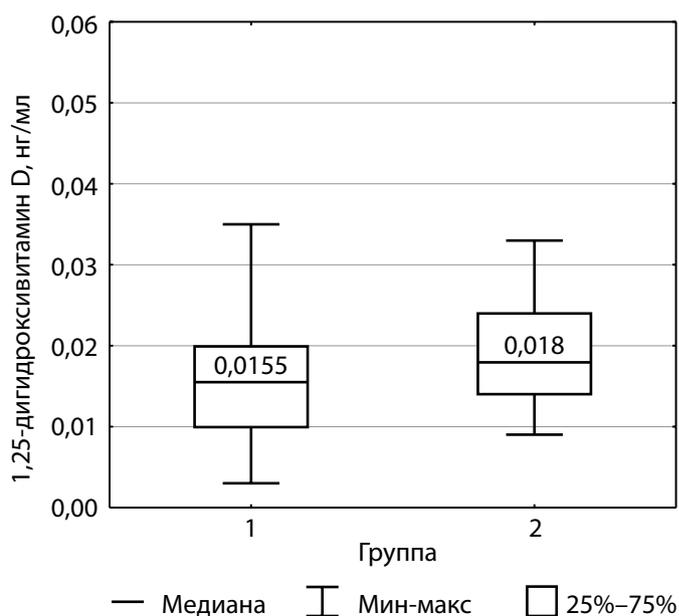


Рис. 1. Результаты исследования 1,25-дигидроксивитамина D.

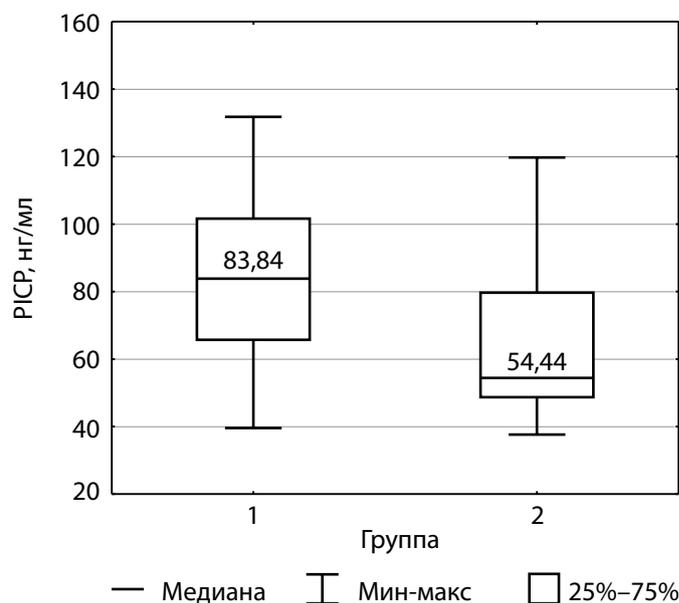


Рис. 3. Результаты исследования P1CP в группе 1 и группе сравнения.

По данным рентгеновской денситометрии зафиксировано отсутствие снижения костной плотности у 49% обследованных пациентов обеих групп, у 36% регистрировалась остеопения, у 9,6% отмечался выраженный остеопороз разной локализации. У 5,4% пациентов провести данное исследование не удалось по техническим причинам.

Данных за наличие гемодинамически значимых стенозов артерий нижних конечностей по данным УЗДС артерий нижних конечностей получено не было.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе обследования зафиксировано, что группы пациентов значимо не отличались по возрасту, длительности диабета и степени его контроля, отсутствовали достоверные различия в значениях липидов. Кроме того, у всех больных, включенных в исследование, исключено наличие анемии, признаков терминальной почечной недостаточности (рСКФ соответствовала ХБП 1–3Б стадии), нарушений кальциево-фосфорного обмена, а также острой воспалительной реакции и гипопротеинемии. Повышение СОЭ носило неспецифический характер.

Обсуждение основного результата исследования

В ходе обследования выявлено отсутствие значимых различий в показателях склеростина, pro-MMP-1, коллагена I типа, а также величинах ПТГ и остеокальцина.

Интересно, что в ходе исследования зафиксировано значимое различие в показателях 1,25-ОН витамина D в основной и контрольной группах (у лиц с ДНОАП уровень данного метаболита витамина D был ниже, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$)).

Согласно данным литературы, данная изоформа витамина D может снижать экспрессию фактора роста фибробластов 23 (FGF23), который, в свою очередь, играет ключевую роль в регуляции таких элементов, как фосфаты. Кроме того, FGF23 является основным регулятором костного гомеостаза и минерализации, так как является ингибитором минерализации, однако механизм его действия еще не известен [16].

Таким образом, 1,25-дигидроксивитамин D и FGF23 являются антагонистами, что дает возможность предполагать, что у пациентов со стопой Шарко процессы минерализации кости протекают медленнее по сравнению с группой контроля.

Кроме того, нами были изучены показатели коллагена, его метаболитов и разрушающих данный белок ферментов.

Коллаген типа 1 и С (карбокситерминального пропептид проколлагена 1 типа – маркеры, которые относятся к показателям костеобразования.

В ходе проведенного исследования в группе ДНОАП было зафиксировано повышение PICP при отсутствии различий с группой контроля в показателях уровня коллагена 1 типа.

Эти результаты позволяют говорить об усилении синтеза коллагена у пациентов со стопой Шарко, однако от-

сутствие различий в значениях коллагена требует дальнейшего изучения.

В полученных результатах зафиксировано повышение данного маркера по сравнению с группой контроля, что позволяет говорить об усилении разрушения коллагена у пациентов с ДНОАП.

На основании полученных данных можно предположить, что у пациентов со стопой Шарко нарушается не только процесс синтеза, но и разрушения коллагена.

Согласно полученным в данном исследовании результатам, различий между группами в значениях склеростина не отмечено, кроме того, данный показатель в обеих группах находился в пределах референсных значений. Это не согласуется с данными литературы, в которых описано повышение уровня склеростина у пациентов с СД2 [12].

Еще одним маркером деградации коллагена является фермент MMP-1, разрушающий данную молекулу [14].

В текущем исследовании значения pro-MMP-1 были в пределах референсных значений и не различались между группами.

Ограничения исследования

Ввиду относительно невысокой частоты заболеваемости ДНОАП, группа сравнения оказалась несколько больше основной группы. Были выбраны пациенты, получающие только инсулинотерапию в различных режимах, т.к. разница в сахароснижающей терапии могла повлиять на полученные результаты. В дальнейшем планируется продолжить данное исследование на большей выборке и при соблюдении более строгих критериев включения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования зафиксирован выраженный дефицит витамина D у всех обследованных. Учитывая повышенный риск остеопороза и переломов, крайне важно контролировать данный показатель у пациентов с СД.

Выявлено нарушение синтеза и деградации коллагена у пациентов со стопой Шарко (повышение beta-crosslaps и С-терминального пропептидпроколлагена 1 типа), что, возможно, позволяет уточнить механизмы развития ДНОАП, однако для более полного понимания патогенеза ДНОАП требуются исследования на большей выборке, а также проведение популяционных исследований с определением генетических маркеров развития этого осложнения у лиц с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке научно-исследовательской работы в рамках государственного задания, № АААА-А18-118051590055-8, «Метаболические и генетические маркеры репарации мягких тканей и костных структур нижних конечностей у больных сахарным диабетом, их роль в прогнозировании, персонализированной терапии и профилактике синдрома диабетической стопы».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Е.Л. Зайцева – сбор клинического материала, его анализ, написание статьи; А.Ю. Токмакова – разработка дизайна исследования, написание статьи; В.М. Жилиев – сбор клинического материала, статистическая обработка данных; Н.М. Малышева – проведение лабораторных исследований; Н.И. Сазонова – выполнение рентгеноденситометрии; Г.Р. Галстян – разработка дизайна исследования, написание статьи; А.В. Воронцов – проведение МРТ-исследования. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследова-

ния и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения диабетической стопы, отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации, отделения терапии диабета, клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», а также врачам-ординаторам: Грачевой Е.С. и Гаджалиевой Д.А. за помощь в подготовке данной публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- International Working Group on the Diabetic Foot. The 2019 IWGDF guidelines are now available! IWGDF Guidelines; 2019. Available from: <https://iwgdfguidelines.org/guidelines/guidelines/>
- Frykberg RG, Belczyk R. Epidemiology of the charcot foot. *Clin Podiatr Med Surg.* 2008;25(1):17–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2007.10.001>
- Strotman PK, Reif TJ, Pinzur MS. Charcot arthropathy of the foot and ankle. *Foot Ankle Int.* 2016;37(11):1255–1263. doi: <https://doi.org/10.1177/1071100716674434>
- Napoli N, Schwartz AV, Black DM. Reply to: indications of increased vertebral fracture risk in patients with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res.* 2018;33(1):183. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3322>
- Picke AK, Campbell G, Napoli N, et al. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect.* 2019;8(3):R55–R70. doi: <https://doi.org/10.1530/ec-18-0456>
- Ульянова И.Н., Токмакова А.Ю., Ярославцева М.В., и др. Диабетическая остеоартропатия: современные методы терапии // *Сахарный диабет.* — 2010. — №4. — С. 70–73. [Ulyanova IN, Tokmakova AYu, Yaroslavtseva MV, et al. Diabetic osteoarthropathy: modern methods of therapy. *Diabetes Mellitus.* 2010;(4):70–73. (In Russ.)]
- Folestad A, Alund M, Asteberg S, et al. Role of Wnt/ β -catenin and RANKL/OPG in bone healing of diabetic Charcot arthropathy patients. *Acta Orthop.* 2015;26;86(4):415–425. doi: <https://doi.org/10.3109/17453674.2015.1033606>
- Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р., и др. Система остеопротегерин (OPG)-лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) у пациентов с сахарным диабетом, медиакальцинозом и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Сахарный диабет.* — 2009. — №1. — С. 25–28. [Yaroslavtseva MV, Ulyanova IN, Galstyan RG, et al. The system of osteoprotegerin (OPG)/ligand of NF- κ B receptor activator (RANKL) in patients with diabetes mellitus, medial calcinosis and obliterating atherosclerosis of lower leg arteries. *Diabetes Mellitus.* 2009;(1):25–28. (In Russ.)]
- Shahi M, Peymani A, Sahmani M. Regulation of bone metabolism. *Rep Biochem Mol Biol.* 2017;5(2):73–82.
- Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev.* 2005; 26(4):97–122.
- Wheater G, Elshahaly M, Tuck SP, et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Trans Med.* 2013;11:201. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-201>
- Gennari L, Merlotti D, Valentini R, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1737–1744. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2958>
- Arasu A, Cawthon PM, Lui LY, et al. Serum sclerostin and risk of hip fracture in older caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2027–2032. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3419>
- Ding Z, Lin Y, Gan Y, Tang T. Molecular pathogenesis of fracture nonunion. *J Orthop Trans.* 2018;14:45–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2018.05.002>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №S1-1. — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(S1-1):1–144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM22S1>
- Brown JP, Albert C, Nassar BA, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem.* 2009;42(10-11):929–942. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.04.001>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Зайцева Екатерина Леонидовна**, к.м.н. [Ekaterina L. Zaitseva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-019X>; eLibrary SPIN: 1075-3022; e-mail: zai.kate@gmail.com

Токмакова Алла Юрьевна, д.м.н. [Alla Y. Tokmakova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2474-9924>; eLibrary SPIN: 7479-7043; e-mail: alla-tokmakova@yandex.ru

Жилиев Виктор Максимович [Viktor M. Zhilyaev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2137-9879>; e-mail: wolfzhvm@gmail.com

Малышева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD in Biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>; eLibrary SPIN: 5793-2550; e-mail: natalya.m@list.ru

Сазонова Наталия Ивановна, к.м.н. [Nataliya I. Sazonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0562-1397>; e-mail: sazonova_nataliya@list.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Воронцов Александр Валерьевич, д.м.н. [Aleksandr V. Vorontsov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2791-3278>; eLibrary SPIN: 2502-4463; e-mail: mr2005i@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю., Жилиев В.М., Малышева Н.М., Сазонова Н.И., Галстян Г.Р., Воронцов А.В. Особенности костного метаболизма у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 12–18. doi: <https://doi.org/10.14341/DM11272>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zaitseva EL, Tokmakova AY, Zhilyaev VM, Malysheva NM, Sazonova NI, Galstyan GR, Vorontsov AV. A prospective randomized controlled trial of bone metabolism in patients with Charcot foot. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(1):12-18. doi: <https://doi.org/10.14341/DM11272>